

Zusammenfassung.

Es wird eine neue Synthese des 1-Methyl-4-cyano-piperidins (X) über das 1,1-Dimethyl-piperidinium-4-cyano-carbonsäure-äthylesterbromid (III) beschrieben.

Das 1-Methyl-4-cyano-piperidin (X) liess sich mit Benzylchlorid C-alkylieren und in den 1-Methyl-4-benzyl-piperidin-4-carbonsäure-äthylester (VIII) überführen.

Forschungsinstitut Dr. A. Wander AG., Bern,
Leiter: P.-D. Dr. med. G. Schönholzer.

105. Die optische Konfiguration der beiden β -Methoxyadipinsäuren und der Steroide

von M. Viscontini und P. Miglioretto.

(23. IV. 55.)

Im Laufe unserer Arbeiten auf dem Gebiet von β -Ketosäureestern konnten wir eine einfache Darstellungsmethode der DL- β -Methoxyadipinsäure entwickeln¹⁾. Es erschien uns wichtig, die optische Konfiguration beider Antipoden der nun leicht zugänglichen Säure sicherzustellen, um so mehr, als die (-)- β -Methoxyadipinsäure von S. Bergström bei der Oxydation von Calciferol-methyläther (I) als Spaltprodukt des Ringes A erhalten wurde²⁾. A. Lardon & T. Reichstein vermuteten, dass die (+)- β -Methoxyadipinsäure der L-Reihe angehöre, betonten jedoch selbst, dass nicht alle Unsicherheiten beseitigt worden sind, da grosse Schwierigkeiten während der Arbeit angetroffen wurden³⁾.

Zur Sicherstellung der Konfiguration führten wir einerseits die beiden Antipoden IIa und IIb der β -Methoxyadipinsäure und andererseits die L-Apfelsäure, deren Konfiguration nach K. Freudenberg & F. Brauns⁴⁾ bewiesen worden ist, in die entsprechende D- und L-1,4-Diamino-2-methoxy-butan-hydrochloride VIa und VIb über.

Es zeigte sich, dass die aus (-)- β -Methoxyadipinsäure (IIa) erhaltene Verbindung VIa mit der aus natürlicher L-Apfelsäure stammenden identisch war. Somit gehört die (-)- β -Methoxyadipinsäure – entgegen der Vermutung von A. Lardon & T. Reichstein – der L-Reihe an. Daraus ergibt sich, dass die bisher willkürlich der Hydro-

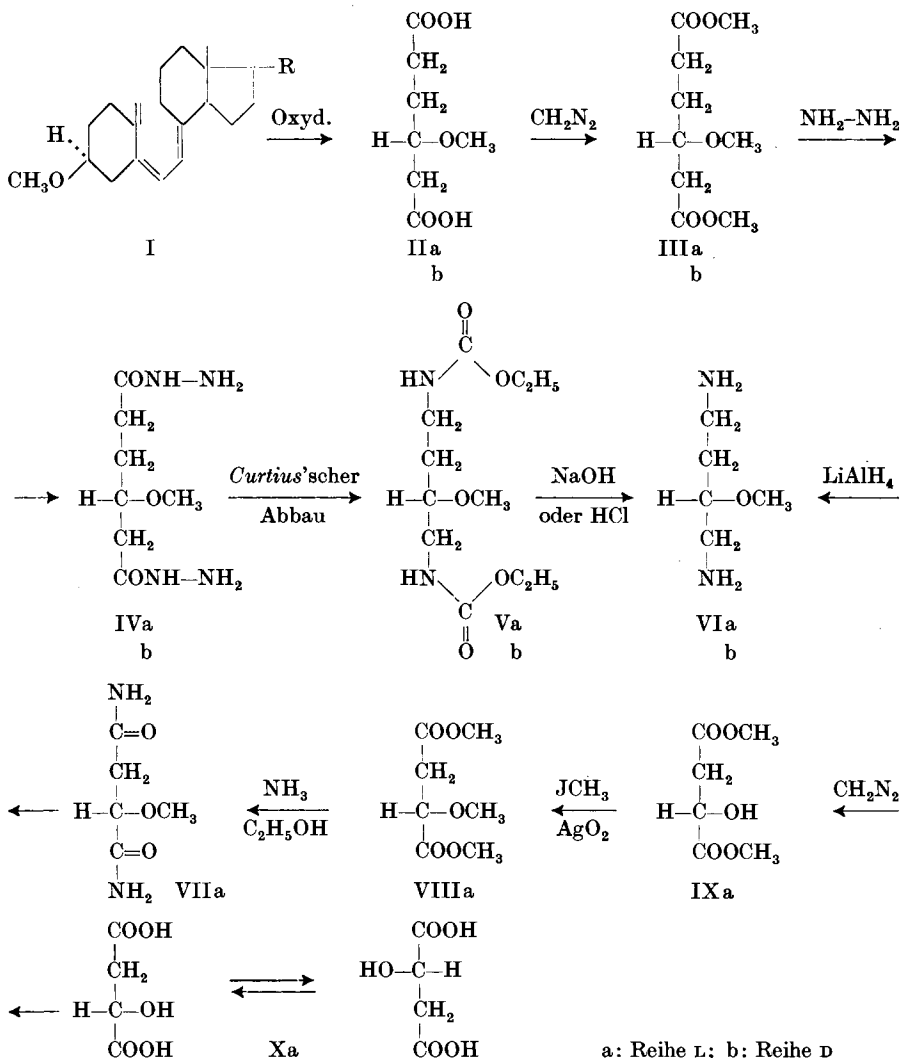
¹⁾ M. Viscontini & H. Köhler, Helv. **37**, 42 (1954).

²⁾ Helv. **32**, 3 (1949). Siehe auch S. Bergström, A. Lardon & T. Reichstein, Helv. **32**, 1617 (1949).

³⁾ Helv. **32**, 2003 (1949).

⁴⁾ Ber. **55**, 1339 (1922).

xylgruppe des Calciferols – bzw. der entsprechenden Steroide – am C_3 zugeschriebene β -Konfiguration die nach dem *E. Fischer'schen* Konfigurationsvorschlag tatsächlich richtige ist.



(In dieser Tabelle sind alle Produkte mit der L-Konfiguration nach *E. Fischer* gezeichnet.)

Eine identische Schlussfolgerung wurde schon vor einiger Zeit von *W. G. Dauben, D. F. Dickel, O. Jeger & V. Prelog* auf Grund asymmetrischer Synthesen¹⁾ sowie von *B. Riniker, D. Arigoni & O. Jeger* einerseits²⁾, von *J. W. Cornforth, I. Youhotsky & G. Popjak*³⁾ anderer-

¹⁾ Helv. **36**, 325 (1953).

²⁾ Helv. **37**, 345 (1954).

³⁾ Nature **173**, 536 (1954).

seits, auf Grund der Ergebnisse des Abbaues der Seitenkette der Steroide ausgesprochen, so dass die Konfiguration der Steroide an C₃-Atomen nun endgültig sichergestellt ist.

Die Überführung der (+)- und (-)- β -Methoxyadipinsäuren in die entsprechenden Diamino-methoxy-butane bietet keine nennenswerte Schwierigkeit. Beide Antipoden IIa und b wurden nach der Methode von A. Lardon & T. Reichstein getrennt¹⁾, verestert und hierauf in die Dihydrazide IVa und b umgewandelt. Durch Curtius'schen Abbau wurden aus den Dihydraziden die Diurethane Va und b erhalten. Beide wurden entweder mit Bariumhydroxyd oder mit Salzsäure verseift, wobei bei der sauren Hydrolyse ein Monourethan als Zwischenprodukt gefasst werden konnte. Die beiden nach der einen oder der anderen Methode erhaltenen (+)- oder (-)-Diamino-methoxy-butan-dihydrochloride (VIa oder b) sind identisch, was eine Walden'sche Umkehrung bzw. eine partielle Racemisierung der Produkte während der Hydrolyse ausschliesst. Die Überführung der L-Apfelsäure in L-Diamino-methoxy-butan-dihydrochlorid ist viel schwieriger, gelingt jedoch in bescheidener Ausbeute, wenn man das L-Methoxy-bernsteinsäure-diamid (VIIa) mit LiAlH₄ unter bestimmten Bedingungen reduziert. Das so erhaltene L-Diamin VIa entspricht aber in allen seinen Eigenschaften dem aus (-)- β -Methoxy-adipinsäure hergestellten Diamin.

Alle Versuche wurden zunächst mit Racematen und hierauf mit den optisch aktiven Verbindungen durchgeführt. Im experimentellen Teil geben wir zwecks besserer Übersicht die Darstellungsmethoden der Racemate und dann die physikalischen Konstanten der Antipoden, die alle nach den gleichen Methoden wie die entsprechenden Racemate erhalten wurden, an.

Diese Arbeit wurde durch Mittel aus dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt, wofür wir unseren besten Dank aussprechen.

Experimenteller Teil.

Sämtliche Smp. wurden auf dem Kofler-Block bestimmt und nicht korrigiert.

d,l- β -Methoxyadipinsäure (II): Diese Säure wurde aus *d,l*-5-Carbäthoxy-pentanolid-(4,1) hergestellt. Ringspaltung und Verseifung des Lactons wurden genau nach Vorschrift ausgeführt²⁾. Nach dem Einengen der neutralisierten Lösung wurde die Säure mit Aceton aus dem Rückstand extrahiert, worauf sie nach Abdampfen des Lösungsmittels sofort kristallisierte. Die Reinigung erfolgte durch Destillation im Hochvakuum und einmaliger Umkristallisation aus Äther/Petroläther. Sdp. 160–170°/0,01 mm, Smp. 83°, Ausbeute 87% d. Th.

(-)- β -Methoxyadipinsäure (IIa)³⁾: Smp. 63–64°, $[\alpha]_D^{20} = -12,0^\circ$ ($c = 4,76$ in CHCl₃).

(+)- β -Methoxyadipinsäure (IIb)³⁾: Smp. 74°, $[\alpha]_D^{20} = +15,2^\circ$ ($c = 6,24$ in CHCl₃).

¹⁾ Helv. **32**, 1613 (1949).

²⁾ M. Viscontini & H. Köhler, loc. cit.

³⁾ A. Lardon & T. Reichstein, Helv. **32**, 1613 (1949).

d,l- β -Methoxyadipinsäure-dimethylester (III)¹: Eine ätherische Lösung der Säure wurde unter Rühren mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan versetzt, bis die Stickstoffentwicklung aufhörte. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Ester durch Destillation im Vakuum gereinigt. Sdp. 120–130°/11 mm, Ausbeute 95% d. Th.

(-)- β -Methoxyadipinsäure-dimethylester (IIIa) aus IIa: Sdp. 120–130°/11 mm, $[\alpha]_D^{20} = -8,8^\circ$ ($c = 5,35$ in CHCl_3).

(+)- β -Methoxyadipinsäure-dimethylester (IIIb) aus IIb: Sdp. 120–130°/11 mm, $[\alpha]_D^{20} = +7,8^\circ$ ($c = 5,36$ in CHCl_3).

d,l- β -Methoxyadipinsäure-dihydrazid (IV): 12,8 g *d,l*- β -Methoxy-adipinsäure-dimethylester wurden in 50 cm³ Äthanol gelöst, mit 12,5 g Hydrazinhydrat versetzt und 24 Std. bei Zimmertemperatur belassen. Man entfernte hierauf das Lösungsmittel und das überschüssige Hydrazinhydrat im Vakuum und versetzte den Rückstand mit wenig absolutem Äthanol, worauf Dihydrazid ausfiel. Umkristallisation aus Äthanol oder aus Äthanol/Benzol. Ausbeute 11 g (85% d. Th.) farbloser Kristalle, Smp. 111°.

$\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_4$	Ber. C 41,17	H 7,90	N 27,43%
(204,23)	Gef. „ 41,20	„ 7,75	„ 27,50%

(-)- β -Methoxyadipinsäure-dihydrazid (IVa) aus IIIa: Smp. 108–110°, $[\alpha]_D^{20} = -4,4^\circ$ ($c = 5,85$ in Äthanol/Wasser: 1/1).

(+)- β -Methoxyadipinsäure-dihydrazid (IVb) aus IIIb: Smp. 104–108°, $[\alpha]_D^{20} = +3,9^\circ$ ($c = 5,45$ in Äthanol/Wasser: 1/1).

d,l-1,4-Dicarbäthoxy-amino-2-methoxy-butan (V): Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 5,7 g Dihydrazid IV in 56 cm³ n.HCl tropfte man unter Rühren eine auf 0° gekühlte Lösung von 4,3 g NaNO_2 in 10 cm³ Wasser. Darnach wurde das Reaktionsgemisch 10 Min. bei 0° stehengelassen, das ausgefallene Azid mit vorgekühltem Äther extrahiert, die ätherische Schicht mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die getrocknete Ätherlösung wurde mit etwas Äthanol versetzt, der Äther abdestilliert und die äthanolische Lösung erwärmt, bis die Stickstoffentwicklung beendet war. Nach dem Abdampfen des Äthanols blieb das Diurethan als dickes Öl zurück, welches durch Destillation im Hochvakuum gereinigt wurde. Man erhielt 6,5 g farbloses, viskoses Öl. Sdp. 125–135°/0,01 mm, Ausbeute 89% der Theorie.

$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}_2$	Ber. C 50,36	H 8,44	N 10,68	$\text{OCH}_3 + \text{OC}_2\text{H}_5$ als OCH_3	35,49%
(262,30)	Gef. „ 50,39	„ 8,24	„ 10,70	„ „ „	34,32%

(-)-1,4-Dicarbäthoxy-amino-2-methoxy-butan (Va) aus IVa: Sdp. 125–135°/0,01 mm, $[\alpha]_D^{20} = -10,7^\circ$ ($c = 2,80$ in Äthanol).

(+)-1,4-Dicarbäthoxy-amino-2-methoxy-butan (Vb) aus IVb: Sdp. 125–135°/0,01 mm, $[\alpha]_D^{20} = +10,8^\circ$ ($c = 5,55$ in Äthanol).

d,l-1,4-Diamino-2-methoxy-butan-dihydrochlorid (VI): 1. Alkalische Verseifung. 4,4 g *d,l*-Diurethan V wurden mit 15 g Bariumhydroxyd in 150 cm³ Wasser 8 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten neutralisierte man die Lösung mit CO_2 und zentrifugierte das ausgefallene Bariumcarbonat ab; die letzten Spuren Barium wurden mit H_2SO_4 als Bariumsulfat ausgefällt und abfiltriert. Das klare Filtrat wurde mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Nach dem Einengen kristallisierte das Diamindihydrochlorid VI aus. Umkristallisieren aus Äthanol unter Zusatz von einigen Tropfen Wasser. Man erhielt 0,9 g farbloser Kristalle. Smp. 161–162°, Ausbeute 28% d. Th.

$\text{C}_5\text{H}_{14}\text{ON}_2 \cdot 2\text{HCl}$	Ber. OCH_3 16,24	Cl 37,11%
(191,11)	Gef. „ 15,63	„ 37,12%

Das freie racemische Diamin gewann man aus den Mutterlaugen durch Neutralisation mit Natriumäthylat und Destillation im Vakuum. Sehr hygroskopische, farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit von charakteristischem Amingeruch, löslich in Alkoholen. Sdp. 60°/11 mm.

¹) M. Viscontini & H. Köhler, loc. cit.

2. Saure Verseifung. Das *d,l*-Diurethan V wurde mit der stöchiometrischen Menge 5-n.HCl 4 Std. am Rückfluss gekocht. Dann dampfte man die Lösung zur Trockne ein, worauf das Diamin-dihydrochlorid kristallisierte. Durch Umkristallisation aus Äthanol/Wasser wurde es gereinigt und von einer grossen Menge Monourethan-hydrochlorid abgetrennt. Das freie racemische Monourethan gewann man aus den Mutterlaugen durch Neutralisation mit Natriumäthylat und Destillation im Vakuum: Farbloses Öl. Sdp. 130–140°/11 mm.

$C_8H_{18}O_3N_2$	Ber. N 14,74	$OC_2H_5 + OCH_3$ als OCH_3	32,62%
(190,16)	Gef. „ 15,10	„ „ „ „	32,43%

(-)-*N*-Mono-carbäthoxy-1,4-diamino-2-methoxy-butan aus Va: Sdp. 130–140°/11 mm, $[\alpha]_D^{20} = -12,7^\circ$ ($c = 3,50$ in Wasser).

(+)-*N*-Mono-carbäthoxy-1,4-diamino-2-methoxy-butan aus Vb: Sdp. 130–140°/11 mm, $[\alpha]_D^{20} = +12,7^\circ$ ($c = 3,22$ in Wasser).

(+)-1,4-Diamino-2-methoxy-butan-dihydrochlorid (VIa) aus Va: Farblose Kristalle, Smp. 188°, $[\alpha]_D^{20} = +13,3^\circ \pm 0,8^\circ$ ($c = 2,70$ in H_2O).

$C_5H_{14}ON_2$, 2 HCl	Ber. C 31,42	H 8,44	N 14,66	OCH_3 16,24%
(191,11)	Gef. „ 31,57	„ 8,49	„ 14,30	„ 15,63%

(-)-1,4-Diamino-2-methoxy-butan-dihydrochlorid (VIb) aus Vb: Farblose Kristalle, Smp. 183°, Misch-Smp. mit VIa 161–162°, $[\alpha]_D^{20} = -12,7^\circ \pm 0,7^\circ$ ($c = 3,22$ in Wasser).

$C_5H_{14}ON_2$, 2 HCl	Ber. N 14,66	Cl 37,11%
(191,11)	Gef. „ 14,93	„ 37,52%

DL-Methoxy-bernsteinsäure-diamid (VII): 3,5 g DL-Methoxy-bernsteinsäure-dimethylester (VIII), nach A. Lardon & T. Reichstein¹⁾ hergestellt, wurden mit 50 cm³ einer bei 0° gesättigten Lösung von NH_3 in Äthanol versetzt und eine Woche bei Zimmertemperatur belassen. Das Diamid VII fiel langsam aus. Nach Umkristallisation aus Methanol/Äther erhielt man 2,5 g farbloser Kristalle, Smp. 174–175°²⁾, Ausbeute 85% d. Th.

L-Methoxy-bernsteinsäure-diamid (VIIa). Smp. 181°, $[\alpha]_D^{20} = -55,4^\circ$ ($c = 0,884$ in Methanol³⁾).

DL-1,4-Diamino-2-methoxy-butan (VI) aus VII: Man löste zunächst 1,5 g $LiAlH_4$ in 100 cm³ absolutem Äther und tropfte hierauf 200 cm³ absolutes Tetrahydrofuran hinzu. Zu dieser Lösung gab man portionenweise 1,5 g fein zermahlenes Diamid VII und kochte die stark reagierende Suspension 8 Std. am Rückfluss. Nach dem Erkalten zersetzte man vorsichtig das unverbrauchte $LiAlH_4$ und den gebildeten Komplex mit einer wässrigen Lösung von Tetrahydrofuran, filtrierte das Lithiumaluminat ab und säuerte das klare Filtrat mit einigen Tropfen konzentrierter Salzsäure an. Nach dem Einengen im Vakuum kristallisierte das Diamin-dihydrochlorid VI im öligen Rückstand aus. Die Kristalle wurden mit etwas Äthanol versetzt, abfiltriert und umkristallisiert. Man erhielt 275 mg Diamindihydrochlorid, das bei 161–162° schmolz und keine Erniedrigung des Schmelzpunktes mit dem Diamin VI aus *d,l*-Methoxyadipinsäure zeigte.

$C_5H_{14}ON_2$, 2 HCl	Ber. N 14,66	Cl 37,11%
(191,11)	Gef. „ 14,83	„ 37,35%

L-1,4-Diamino-2-methoxy-butan-dihydrochlorid (VIa) aus VIIa: Farblose Kristalle, Smp. 184–185°, Misch-Smp. mit dem (+)-1,4-Diamino-2-methoxy-butan-dihydrochlorid (VIa) aus (-)- β -Methoxyadipinsäure 186–187°, Misch-Smp. mit VIb 160–161°, $[\alpha]_D^{20} = +13,0^\circ \pm 0,8^\circ$ ($c = 2,7$ in Wasser).

$C_5H_{14}ON_2$, 2 HCl	Ber. N 14,66	OCH_3 16,24	Cl 37,11%
(191,11)	Gef. „ 14,69	„ 15,97	„ 37,46%

¹⁾ Helv. 32, 2003 (1949).

²⁾ T. Purdie & W. Marshall, J. Chem. Soc. 59, 468 (1891), fanden Smp. 175°.

³⁾ H. Huber & T. Reichstein, Helv. 31, 1645 (1948), fanden Smp. 185° (korrigiert) und $[\alpha]_D^{17} = -58,1^\circ$ (in Methanol).

Zusammenfassung.

Die optische Konfiguration der $(-)\beta$ -Methoxyadipinsäure wurde bewiesen. Die Säure gehört der L-Reihe an. Dadurch ergibt sich, dass die willkürlich gewählten Konfigurationen der Steroide den tatsächlichen, auf dem *E. Fischer*'schen Konfigurationsprinzip fussenden Konfigurationen entsprechen. Die vor einiger Zeit publizierten Arbeiten von *Prelog*, *Jeger* und Mitarbeitern einerseits und von *Cornforth*, *Youhotsky & Popjak* andererseits, die auf anderen Wegen zur gleichen Schlussfolgerung gelangen, werden somit bestätigt.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

106. Stoffwechselprodukte von Actinomyceten.

1. Mitteilung¹⁾.

Narbomycin

von **R. Corbaz**, **L. Ettlinger**, **E. Gäumann**, **W. Keller**, **F. Kradolfer**,
E. Kyburz, **L. Neipp**, **V. Prelog**, **R. Reusser** und **H. Zähler**.

(23. IV. 55.)

Aus einer bei Cannes an der Côte d'Azur gesammelten Bodenprobe wurde ein Streptomycet isoliert, den wir für neu ansehen und im folgenden als *Streptomyces narbonensis* n. sp. beschreiben. Der Speciesname ist von der lateinischen Bezeichnung der Herkunfts-
gend (Provence = provincia narbonensis) abgeleitet.

Streptomyces narbonensis produziert gleichzeitig mindestens drei mit organischen Lösungsmitteln extrahierbare Antibiotica. Eines davon ist eine Base, die sich nach chromatographischer Reinigung an Aluminiumoxyd in kristallinem Zustand erhalten liess. Da es sich allem Anschein nach um eine bisher nicht beschriebene Verbindung handelt, haben wir es Narbomycin genannt.

Das Narbomycin bildet farblose Kristalle vom Smp. 113,5–115°, deren Analyse auf eine Formel $C_{28}H_{47}O_7N$ hinweist. Es enthält keine Alkoxy-Gruppe, dagegen 2 N-Methyl-Gruppen und mindestens 6 C-Methyl-Gruppen nach *Kuhn-Roth*. Nach *Zerewitinoff* wurden 2 aktive Wasserstoffatome nachgewiesen. Der Stickstoff ist basisch, durch elektrometrische Titration in 80-proz. Methylcellosolve wurden pK_{MCS}^* -Werte 7,80 und 7,68 und Äquivalentgewichte 502 und 514 gefunden (ber. 509,66)²⁾.

¹⁾ In dieser Untersuchungsreihe soll über die Ergebnisse eines umfangreicheren Forschungsprojektes berichtet werden, an dem das Institut für spezielle Botanik der ETH., Zürich, die Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel, und das Organisch-chemische Laboratorium der ETH., Zürich, beteiligt sind.

²⁾ Vgl. *Helv.* **37**, 1872 (1954); **38**, 508 (1955).